

Дисфункции эндотелия и применение антиоксидантов при цереброваскулярных заболеваниях

М.В.Путилина
Кафедра неврологии ФУВ РГМУ, Москва

Нарушение функции эндотелия – один из универсальных механизмов патогенеза разных заболеваний, в том числе неврологических. Дисфункция эндотелия (ДЭ) – патологическое состояние, возникающее в результате нарушения регионального кровообращения и микроциркуляции, приводящее к усиленному тромбообразованию и усиленной адгезии лейкоцитов. В организме при ДЭ происходит дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, ангиопротективных факторов (оксид азота – NO, простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризирующего фактора), с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромбических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан A2, ингибитор тканевого активатора плазминогена) – с другой [1–3]. ДЭ может способствовать развитию атеросклероза и атеротромбоза, повышению агрегационной способности моноцитов и тромбоцитов, модуляции гиперкоагуляции и нарушению содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Дисфункция эндотелия также имеет большое значение в механизмах возникновения и развития артериальной гипертензии [4].

Эндотелий характеризует непрерывная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального тонуса сосудов [5, 6]. Являясь мощным ангиопротектором, NO подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов, предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки, прогрессирование гипертонической болезни и атеросклероза. Кроме этого, она обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов. При цереброваскулярных заболеваниях происходит снижение синтеза NO при повышенном образовании свободных радикалов [7–9].

Оксидативный стресс

Оксидативный стресс играет роль «пускового механизма», оказывая негативное влияние на целостность и функционирование клеток. Свободные радикалы (СР), перекисное окисление липидов (ПОЛ) и окислительные видоизменения ЛПНП играют роль в инициализации атеросклеротического процесса. Образованию СР способствуют многие процессы, сопровождающие жизнедеятельность организма: стрессы, экзогенные и эндогенные интоксикации, влияние техногенных загрязнений окружающей среды и ионизирующего излучения. По данным некоторых авторов, СР участвуют в патогенезе более 100 разных заболеваний. Их патологическое действие связано с влиянием на структурное состояние и функции биологических мембран. Поскольку ненасыщенные жирные кислоты обеспечивают мембранам большую подвижность, то их изменения в результате процессов ПОЛ приводят как к увеличению вязкости мембран, так и к частичной утрате барьерных функций. Окисленные ЛПНП являются очень токсич-

ными для клеток и могут быть ответственными за повреждение эндотелиального слоя и гибель гладкомышечных клеток. Перекисно-модифицированные ЛПНП задерживают образование или инактивируют NO. При гиперхолестеринемии и развивающемся атеросклерозе, когда выработка эндотелиальными клетками и макрофагами супероксидного радикала повышена, создаются условия для непосредственного взаимодействия с ним NO с образованием пероксинитрата, также обладающего сильным окислительным потенциалом. При этом снижается защитный эндотелиальный эффект [6]. Гипоксия и ишемия тканей сопровождаются активацией ПОЛ. В условиях неполной ишемии или при попытке неадекватной реперфузии происходит дальнейшее снабжение мозга энергетическим субстратом (глюкозой) для анаэробного гликолиза, а это ведет к усилению лактоцидоза и углублению поражения нейронов.

Истощение энергетического субстрата приводит к нарушению функции Ka^+/Na^+ -насоса, возникает деполяризация клеточных мембран, нарушается их проницаемость. Ионы кальция в значительных количествах поступают из внеклеточной жидкости внутрь клеток. Включаются дополнительные повреждающие механизмы, в том числе высвобождение свободных жирных кислот, накопление СР, стимулирующих процессы ПОЛ, что приводит к быстрой гибели нейронов. При развитии ишемии избирательно нарушаются механизмы синаптической передачи. В мозге увеличивается внеклеточная концентрация γ -аминомасляной кислоты и глутамата [10]. В ишемизированной ткани уменьшается синтез дофамина и норадреналина, а высвобождение серотонина намного возрастает. Все это приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, развитию вазоспазма, усилению агрегации тромбоцитов и формированию внутрисосудистого стаза, что в свою очередь углубляет ишемию, делает ее необратимой. Кроме того, высвобождение катехоламинов на пресинаптическом уровне может, по-видимому, вызвать усиление активности нейронов и возникновение дополнительных потребностей в энергетическом субстрате, что в условиях его дефицита углубляет поражение головного мозга.

В процессе ПОЛ кроме первичных накапливается большое количество вторичных продуктов. Наиболее важными из них являются ненасыщенные альдегиды, малоновый диальдегид и продукты его взаимодействия с аминокислотными соединениями – флюоресцирующие шиффовы основания, а также компоненты, образующиеся при полимеризации окисленных липидов и белков, – цероидные, или возрастные, пигменты и липофусцин. Все перечисленные вещества являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью: подавляют активность гликолиза и окислительного фосфорилирования, ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, окисляют белковые тиолы и дисульфиды, нарушают секрецию триглицеридов гепатоцитами, вызывают конверсию митохондриального цитохрома P-450 в неактивную форму P-420, ингибируют разные мембранно-связанные ферменты. Доказано, что при гипер-

тонической болезни значительно увеличивается содержание продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) и повышается степень окисленности липидов крови. Таким образом, дисфункция эндотелия является, с одной стороны, одним из важных патогенетических механизмов развития сосудистых заболеваний головного мозга, с другой – самостоятельным фактором риска развития этой патологии [1, 3].

Обоснование терапевтической тактики: роль антиоксидантов

Понимание молекулярных компонентов, лежащих в основе функциональных нарушений и повреждений в церебральных сосудах, формирует фундамент для адекватной, патогенетически обоснованной терапии дисфункции эндотелия при сосудистых нарушениях. Поскольку первичные и вторичные продукты ПОЛ оказывают выраженное повреждающее действие, в организме должны существовать регуляторные механизмы, ограничивающие накопление высокотоксичных продуктов. Следовательно, лечение должно быть направлено на защиту микрососудистого церебрального русла от повреждения. При разработке подходов к терапии цереброваскулярных заболеваний встает вопрос об адекватной коррекции нарушений процессов ПОЛ, направленных на усиление антиоксидантной системы. Таким образом, целесообразно в комплексное лечение разных цереброваскулярных заболеваний включать антиоксидантные препараты, восстанавливающие функциональное состояние эндотелия [11, 12]. Они ингибируют модификацию ЛПНП, уменьшают их поступление в артериальную стенку и таким образом препятствуют развитию атеросклероза. Антиоксиданты защищают ЛПНП от перекисного окисления, а значит, и от интенсивного захвата ЛПНП макрофагами, уменьшая образование пенных клеток, повреждение эндотелия и возможность инфильтрации интимы липидами. Свободные перекисные радикалы инактивируют NO-синтазу. Этот эффект лежит в основе положительного влияния препаратов данного класса на тонус регулируемую функцию эндотелия. В течение последних 3 десятилетий идет постоянный поиск эффективного антиоксиданта для применения в ангионеврологии.

Одним из наиболее известных антиоксидантов является витамин E – α-токоферол. Проведен целый ряд исследований, в которых продемонстрировано, что витамин E в дозе 400–800–1000 МЕ в день (100 МЕ соответствует 100 мг токоферола) снижает чувствительность ЛПНП к окислению и защищает от развития эндотелиальной дисфункции и прогрессирования атеросклероза – ишемической болезни сердца. Большие дозы витамина C (1 г в день) обладают антиоксидантным действием, значительно уменьшают чувствительность ЛПНП к окислению [13]. Аналогичный эффект в отношении ЛПНП оказывает и β-каротин – (провитамин A), который ингибирует окисление ЛПНП. Однако жирорастворимые антиоксиданты, особенно биогенной природы (α-токоферол, β-каротин, ретинол), имеют один недостаток: они начинают функционировать лишь после встраивания в структуру мембран, т.е. через 18–24 ч после введения. Поэтому в «острых» ситуациях для защиты мозга более широко применяют водорастворимые антиоксиданты, способные проникать в мозг или накапливаться в его микроциркуляторном русле.

Подходящими антиоксидантами для защиты мозга от ишемии в клинической практике оказались комбинированный метаболический препарат цитофлавин и этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), относящиеся к водорастворимым антиоксидантам биогенного типа. Важным положительным свойством препаратов этой группы является способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Мексидол – 1-й отечественный препарат, действующим веществом ко-

торого является этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС). Недавно на фармацевтическом рынке появился новый препарат этого класса – Нейрокс.

Нейрокс. Клинико-фармакологические возможности

Препарат относится к классу 3-оксипиридинов. Среди многочисленных фармакологических эффектов отмечается способность ингибировать процессы свободнорадикального окисления, оказывать мембранопротекторное и антигипоксическое действие.

Нейрокс повышает активность супероксиддисмутазы и соотношение липид-белок, способствует улучшению структурных и функциональных свойств клеточных мембран.

Связываясь с лигандами, способен модулировать активность мембраносвязанных ферментов и рецепторных комплексов, стабилизировать структурно-функциональную организацию биологических мембран, транспорт нейромедиаторов, улучшать синаптическую передачу.

Применение препарата Нейрокс способствует повышению концентрации дофамина в головном мозге.

Усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза, снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением аденозинтрифосфорной кислоты и креатинфосфата, активирование энергосинтезирующей функции митохондрий является одним из ведущих моментов реализации его фармакологического действия. В экстремальных условиях (шок, гипоксия, ишемия, нарушения мозгового кровообращения, токсическое поражение нервной системы) применение препарата Нейрокс способствует значительному повышению резистентности организма.

У препарата выражено ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие.

Наличие метаболической активности и выраженное влияние на кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови позволяют использовать препарат в составе комбинированной терапии при нарушениях мозгового кровообращения.

Влияние на липидный обмен проявляется в уменьшении содержания общего холестерина, уровня липопротеидов низкой плотности.

Применение препарата у пациентов с инфарктом миокарда способствует уменьшению зоны некроза, восстановлению и/или улучшению биоэлектрической активности и сократимости сердечной мышцы, стимуляции коронарного кровотока в зоне ишемии.

Кроме того, включение препарата в комплексную терапию ишемической болезни сердца, способствует повышению антиангинальной активности нитросодержащих препаратов.

При внутримышечном введении препарат определяется в плазме крови на протяжении 4 ч после введения. Время достижения максимальной концентрации при внутримышечном введении – 0,3–0,58 ч. Максимальная концентрация при внутримышечном введении в дозе 400–500 мг – 2,5–4,0 мкг/мл. ЭМГПС быстро переходит из кровяного русла в органы и ткани и быстро элиминируется из организма. Среднее время удержания препарата в организме при внутримышечном введении – 0,7–1,3 ч. Метаболизируется в печени путем глюкуронирования. Быстро выводится с мочой в основном в виде метаболитов (50% за 12 ч) и в незначительном количестве – в неизменном виде (0,3% за 12 ч). Наиболее интенсивно выводится в течение первых 4 ч после приема. Показатели выведения с мочой неизменного препарата и метаболитов имеют значительную индивидуальную вариабельность.

Режим дозирования

Дозы Нейрокса подбираются индивидуально. Начинают лечение с 50–100 мг 1–3 раза в сутки, постепенно

повышая дозу до получения терапевтического эффекта (внутримышечно или внутривенно). При инфузионном способе введения препарат следует разводить в 0,9% растворе натрия хлорида. Струйно Нейрокс вводят медленно в течение 5–7 мин, капельно – со скоростью 40–60 капель в минуту. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг.

При острых нарушениях мозгового кровообращения Нейрокс применяют в комплексной терапии в первые 2–4 дня – внутривенно капельно по 200–300 мг/сут, затем внутримышечно по 100 мг 3 раза в сутки. Продолжительность лечения составляет 10–14 сут.

При хронической ишемии мозга в фазе декомпенсации Нейрокс следует назначать внутривенно струйно или капельно в дозе 100 мг 2–3 раза в сутки на протяжении 14 дней. Затем – внутримышечно по 100 мг/сут на протяжении последующих 2 нед.

Для курсовой профилактики хронической ишемии мозга препарат вводят внутримышечно в дозе 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 10–14 дней.

Заключение

Таким образом, благодаря своему механизму действия и широкому спектру фармакологических эффектов Нейрокс оказывает влияние на основные звенья патогенеза дисфункции эндотелия при ишемии головного мозга, связанные с процессами свободнорадикального окисления и кислородозависимыми патологическими состояниями. Перечисленные свойства препарата Нейрокс делают его перспективным для лечения цереброваскулярных заболеваний, а дальнейшее изучение этого лекарственного средства позволит выявить новые аспекты его применения.

Литература

1. Буквальцев В.И., Камышова Т.В., Спаская М.Б. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции. *Клин. фармакол.* 2002; 11 (5): 30–2.
2. Задионченко В.С., Адашева Т.В. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *РМЖ.* 2002; 1 (145): 11–5.
3. Vane JR, Anggard EE, Battling RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *New Engl J Med* 1990; 323: 27–36.
4. Оценкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: возможности профилактики. *Справ. поликлин. врача.* 2003; 3: 1–4.
5. Mayer B, Werner ER. In search of a function for tetrahydrobiopirrin in the biosynthesis of nitric oxide. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1995; 351: 453–63.
6. Palmer RMJ, Fenge AG, Moncaila S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–6.
7. Верещагин Н.Н. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. *Монография.* М.: Медицина, 1997.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2000.
9. Котов С.В., Исакова Е.В., Рябцева А.А. и др. Комплексная терапия хронической ишемии мозга. *Под ред. В.Я.Неретиной.* М., 2001; 5–32.
10. Bacon MR, Jensen MB, Sattin JA, Zivin JA. Neuroprotection in cerebral ischemia: emphasis on the SAINT trial. *Curr Cardiol Rep* 2008; 10 (1): 37–42.
11. Azen SP, Qian D, Mack WJ et al. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation* 1996; 94: 2369–72.
12. Donnan GA. A New Road Map for Neuroprotection. *The 2007 Feinberg Lecture. Stroke* 2008; 39: 242.
13. Levine GV, Erei B, Koulouris SN et al. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1107–13.

НЕЙРОКС

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

**КИСЛОРОДНЫЙ КОКТЕЙЛЬ
ДЛЯ МОЗГА И СЕРДЦА**

- ✓ Антиоксидант
- ✓ Антигипоксикант



250 мг/5 мл №5
100 мг/2 мл №10



Регистрационное удостоверение №: ЛСР-007439/09
Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания,
перед применением ознакомьтесь с инструкцией.